

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

169

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JOSEPH MARÇAIS

Né le 22 mars 1909 à Sablé-sur-Sarthe (Sarthe).

LE SYNDROME VAGOMIMÉTIQUE
DANS LES INTOXICATIONS ALIMENTAIRES
ET SON TRAITEMENT

Président : M. LCEPER, Professeur.

LAVAL
IMPRIMERIE BARNÉOUD

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JOSEPH MARÇAIS

Né le 22 mars 1909 à Sablé-sur-Sarthe (Sarthe).

LE SYNDROME VAGOMIMÉTIQUE
DANS LES INTOXICATIONS ALIMENTAIRES
ET SON TRAITEMENT

Président : M. LÉPER, Professeur.

LAVAL
IMPRIMERIE BARNÉOUD

1937



I. — Professeurs :

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice :

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (HENRI) . .	Pathologie médicale.
BERNARD (ETIENNE) .	Pathologie médicale.
BESANÇON (JUSTIN) .	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) . . .	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MÈNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS . . .	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens :

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — *Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :*

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . . .	} clinique médicale.	BASSET.	} clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . . .		BROCCO	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY.		HEITZ-BOYER. . . .	
DONZELOT		MOURE.	
DUVOIR		QUÉNU.	
LIAN.		SCHWARTZ	
PASTEUR VALLERY-RADOT.		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} clinique obstétricale.		
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — *Chargés de cours :*

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD. . . .	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé . . .	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR VICTOR MARÇAIS

Ex-interne provisoire des Hôpitaux de Paris

*Qui fut mon premier Maître dans mes
études médicales.*

*La droiture de son caractère et son
dévouement lui avaient acquis l'estime
de tous.*

A MA GRAND'MÈRE

*Témoignage d'affection et de profonde
reconnaissance.*

A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma profonde
affection et de ma respectueuse recon-
naissance pour son dévouement,*

A MES FRÈRES

*Ils furent pour moi un précieux
appui.*

Ma bien vive gratitude.

A MA SŒUR

A MES BELLES-SŒURS

A MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÆPER

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui, non content de nous avoir
accueilli dans son service et fait pro-
fiter de son enseignement pendant les
mois trop courts passés près de lui,
a bien voulu nous confier la rédaction
de ce travail et nous faire le grand
honneur de présider cette thèse.*

*Nous sommes heureux d'apporter ici
le témoignage de notre infinie et très
respectueuse reconnaissance.*

A NOTRE JURY DE THÈSE

AU DOCTEUR MARCEL PERRAULT

Ancien interne Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris
Chef de Clinique à la Faculté

*Qui nous a suggéré le sujet de cette
thèse et nous a guidé de ses précieux
conseils dans la rédaction de cet
ouvrage.*

*Nous apportons ici l'expression de
notre grande reconnaissance pour
l'amitié qu'il a toujours bien voulu
nous témoigner.*

A MES MAITRES DE L'HOTEL-DIEU D'ANGERS

1929-1930. MONSIEUR LE DOCTEUR DÉNÉCHAU, ex-interne des Hôpitaux de Paris, Professeur de Clinique Médicale, Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE DOCTEUR BIGOT, ex-interne des Hôpitaux de Paris, Professeur à l'École de Médecine.

1930. MONSIEUR LE DOCTEUR BRIN (*in memoriam*), ex-interne des Hôpitaux de Paris, Professeur de Clinique chirurgicale.

1930-1931. MONSIEUR LE DOCTEUR TURLAIS, Professeur à l'École de Médecine.

1931. MONSIEUR LE DOCTEUR THOUVENIN, ex-interne des Hôpitaux de Paris, Professeur à l'École de Médecine.

1931-1932. MONSIEUR LE DOCTEUR BARBARY.

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. MARTIN, ex-interne des Hôpitaux de Paris, Professeur de Clinique chirurgicale.

MONSIEUR LE DOCTEUR NÉDÉLEC, ex-interne des Hôpitaux de Paris, Chirurgien-adjoint de l'Hôtel-Dieu.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ANGERS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

1932-1933. MONSIEUR LE DOCTEUR COURCOUX, Médecin de
l'Hôpital Boucicaut.

1933. MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIÉ, Accoucheur de la
Maternité de l'Hôtel-Dieu.

MONSIEUR LE DOCTEUR DIGONNET, Accoucheur des
Hôpitaux, Assistant à la Maternité de l'Hôtel-
Dieu.

1934. MONSIEUR LE PROFESSEUR LœPER, Médecin de la
Pitié, Professeur de Thérapeutique.

MONSIEUR LE DOCTEUR LEMAIRE, Médecin des
Hôpitaux, Agrégé.

A MES CONFÉRENCIERS

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES NAULLEAU, ex-interne des
Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS ROY, ex-interne des Hôpitaux
de Paris, Chef de Clinique à la Faculté.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
DU HAVRE

Internat

MONSIEUR LE DOCTEUR DUVAL, Ancien chef de clinique à la Faculté, Chirurgien des Hôpitaux, Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE DOCTEUR VERGEZ, ancien interne des Hôpitaux de Paris, Chirurgien des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUCHET, Chirurgien des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR SEBALD, Médecin des Hôpitaux, Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE DOCTEUR STEMPOWSKI, Médecin des Hôpitaux, Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE DOCTEUR CARLO, Ophtalmologiste des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR VINZENT, Chef de Laboratoire de Bactériologie.

MONSIEUR LE DOCTEUR POTÉ, Pharmacien, ex-interne des Hôpitaux de Paris, Chef de Laboratoire de Chimie.

MONSIEUR LE DOCTEUR VANIER, Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
D'ANGERS

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DES HOPITAUX DU HAVRE

A MES AMIS

INTRODUCTION

L'intérêt est grand qui s'attache à l'étude des intoxications alimentaires. Grande est leur fréquence, et souvent un peu mystérieuse leur explication, au moins pour le profane. Un sujet, par ailleurs bien portant (avec toute l'imprécision qui s'attache à cette qualification) consomme un aliment réputé sain et présente soit rapidement, soit à une plus longue échéance des accidents parfois aigus, voire dramatiques, parfois plus chroniques, dégradés, insidieux. D'autres que lui, également bien portants, mais à leur manière qui est différente, ont consommé au même moment, à la même table, le même aliment. Ils l'ont fait sans en ressentir aucun dommage.

Pourquoi cette fondamentale différence ? C'est que, nous disent certains auteurs, le sujet sensible était « intolérant » à cet aliment. L'explication est maigre.

M. le professeur MAURICE LÆPER et ses élèves, dont le docteur MARCEL PERRAULT qui a bien voulu nous inspirer le présent travail, se sont attachés à mettre en vedette la précise responsabilité dans chaque cas de toxiques définis donnant lieu selon des processus pharmacodynamiques compréhensibles à des syndromes cliniques cohérents (50-51).

Sous l'intrication apparente ou réelle des symptômes

cliniques il est en effet possible en général de dégager un groupement syndromique qui réalise l'exact tableau d'une action pharmacodynamique tantôt sympathicomimétique (c'est rare), tantôt vagomimétique, et c'est le cas au moins huit fois sur dix.

A l'étude pratique de ce syndrome vagomimétique des intoxications alimentaires, à son individualisation clinique, à sa stigmatisation toxique, à son traitement théorique et pratique nous consacrons le travail qui suit, dont les prétentions sont modestes au demeurant. Heureux serions-nous, si nous pouvions contribuer seulement à montrer pourquoi réussissent certaines thérapeutiques traditionnelles de ces états d'intoxication alimentaire et qu'elles sont fondées non plus sur l'empirisme pur, mais sur une précise et adéquate appréciation des faits.

*

* *

Nous ne considérons ici que les accidents provoqués par des aliments que nous consommons journellement, tantôt absolument banaux, viande de bœuf, de veau, tantôt de réputation un peu moins favorable, viande de porc, saucisses, pâté, tantôt enfin des substances dont la réputation est plutôt mauvaise, parce que davantage de sujets éprouvent des inconvénients à l'occasion de leur consommation : mollusques, crustacés, gibier non faisandé.

N.-B. — Les chiffres ou les lettres indiquent les références des ouvrages signalés à la bibliographie.

OBSERVATIONS

Voici à titre d'exemple quelques observations topiques d'intoxications alimentaires ressortissant au groupe qui nous intéresse ici :

OBSERVATION I. — Professeur M. LÆPER.

« A midi un de nos collaborateurs absorbe une certaine quantité de pâté contenant de la chair à saucisses connu dans le commerce sous le nom de « pâté friand ». A 18 heures, le sujet présente sur tout le corps des démangeaisons très marquées. A 22 heures il est en pleine éruption d'urticaire qui empêche tout sommeil. Le lendemain la faiblesse est telle que le sujet fait une syncope, on trouve dans les urines une petite quantité d'albumine : 60 à 65 centigrammes. L'urticaire continue, puis survient une colique suivie de diarrhée. Cependant pas de fièvre. Le troisième jour la diarrhée et l'urticaire persistent, ainsi que la faiblesse générale et l'insomnie. Le quatrième jour la diarrhée est toujours marquée, mais l'état général se relève, le sommeil revient un peu. Le cinquième jour les plaques d'urticaire disparaissent, la diarrhée cesse, le sommeil est possible, une crise urinaire s'ébauche. Au sixième jour tout rentre dans l'ordre, après crise urinaire (hydrique et chlorurique) aussi nette et franche que dans une maladie infectieuse aiguë ».

OBSERVATION II. — Recueillie dans le service du professeur HARVIER par M. le docteur PERRAULT.

« Le 5 août, salle Lamy, n° 18, à l'hôpital de la Pitié, entre une femme de 37 ans, chômeuse, qui présente sur tout le corps

et spécialement à l'abdomen et aux cuisses, un érythème ortié avec prurit intense, ayant empêché le sommeil. En même temps, grande fatigue, céphalée, abattement marqué, troubles digestifs à type de vomissements et de diarrhée, avec un peu de gargouillement du ventre. A l'examen la tension artérielle est basse : 9-6. Les différents organes paraissent indemnes, sauf que le foie est un peu gros et sensible, ceci étant dû vraisemblablement à des habitudes anciennes d'éthylisme moyen. Les pupilles sont très étroites, mais réagissent. La température est de 37°7. Les urines sont foncées et ne contiennent ni sucre, ni albumine. L'externe de la salle remarque que cet érythème ressemble étonnamment à des accidents cutanés d'origine sérothérapique ; mais il n'y a aucune notion anamnétique semblable. C'est la première fois que la malade présente de l'urticaire et cherchant dans ses souvenirs elle n'en retrouve pas la cause déclenchante. Le chœur des stagiaires se déclare unanimement satisfait, du diagnostic d'intolérance ou d'anaphylaxie à type urticant. Le traitement découlera de ce diagnostic et consistera pour les uns en auto-hémothérapie, pour les autres en hyposulfite de soude intraveineux, etc. Nous remarquons alors en reprenant l'interrogatoire, que les accidents ont commencé dans la nuit, 6 heures après le repas du soir, que d'autre part, ces accidents, pour nous toxiques « sentent » l'intoxication imidazolique, à cause de l'hypotension marquée en particulier. Nous pratiquons la réaction de Pauly dans les urines, elle est fortement positive. Nous portons alors le diagnostic d'intoxication alimentaire du type histaminique. Et en interrogeant à nouveau la malade nous finissons par apprendre qu'elle a mangé au repas responsable des accidents un potage préparé avec des cubes de bouillon. Elle ne manque pas de nous objecter qu'il s'agit selon elle d'un excellent aliment et que d'autre part, elle ne fut pas seule à en consommer alors qu'elle seule eut des accidents. Nous ne pouvons pas ne pas nous souvenir de la grande richesse en histidine de ces cubes (500 mgr. *par cube*) et nous pensons que c'est bien là la source de l'intoxication. Nous donnons de l'adrénaline (4 fois 20 gouttes *per os* sur un morceau de sucre) et avant chaque repas (l'alimentation étant prudemment reprise et dépourvue soigneusement de toute histidine) un paquet de carbonate de bismuth, carbonate de chaux, kaolin, de chaque 5 grammes.

Très rapidement la guérison est obtenue, l'urticaire disparaît, le sommeil revient, la tension remonte à la normale, une crise urinaire s'installe. La malade quitte le service, le 9, guérie. Nous lui avons demandé de nous apporter un échantillon des cubes incriminés, pour voir s'ils étaient seulement histaminogènes ou histaminophores par suite d'altération. Malheureusement la malade n'est pas revenue ».

OBSERVATION III. — (D^r PERRAULT).

« M^{me} Per..., 25 ans, malade du docteur L..., de Boulogne-sur-Seine, pendant ses vacances en Bretagne, mange à midi en compagnie de ses parents et de son mari qui ne seront aucunement incommodés, des coquillages (moules et coques) dont l'état de fraîcheur est certain. Dans la nuit, elle ressent des malaises, des coliques abdominales rapidement suivies de diarrhée et accompagnées de vomissements. Elle regagne malgré tout Paris le lendemain. A ce moment diarrhée simple, persistante avec quelques vomissements. L'état général est peu touché. La température est légèrement accrue aux environs de 38° mais rapidement tout s'aggrave. Les vomissements se répètent. La diarrhée fait place à un syndrome dysentérique avec selles séro-sanglantes, et épreintes violentes. Des lipothymies d'allure inquiétante surviennent interrompues de phases d'agitation avec anxiété marquée. Le pouls est à 110 alors que la température ne dépasse pas 38°5. La tension artérielle est très basse à 9-6. L'examen de l'abdomen montre un ventre parfaitement souple. Tout le colon est douloureux, on note l'état myotique des pupilles, bien que la malade soit dans une chambre très éclairée. Sans écarter complètement le diagnostic de salmonellose, nous portons cependant le diagnostic ferme d'intoxication alimentaire à type d'intoxication imidazolique et nous prescrivons l'adrénaline à fortes doses (30 gouttes sur un morceau de sucre de canne cinq fois dans les 24 heures). On en injectera sous la peau (si la situation s'aggrave), et la prise de poudre alcaline, associée à du charbon végétal activé dans le but d'une part d'absorber et inactiver les imidazols produits dans l'intestin et d'autre part de modifier dans le sens de l'alcalinité la réaction du milieu intestinal, en sorte que la production des imidazols soit

arrêtée ou très ralentie. Très rapidement après la prise d'adrénaline une sédation s'esquisse et en 12 heures tous les phénomènes s'amendent et la malade se rétablit pleinement, tandis que la tension artérielle revient à la normale et que cesse le myosis des pupilles. Nous regrettons évidemment que les conditions matérielles ne nous aient pas permis ici de faire la preuve formelle de notre diagnostic par le dosage des imidazols dans les humeurs ».

OBSERVATION IV. — (MM. LESURE et FABRE, pharmacien des hôpitaux, professeur à la Faculté de pharmacie).

« Le 18 juin, à 20 heures, des œufs à la neige absorbés provoquent immédiatement une syncope, dont le sujet ne se remet dit-il, que grâce à l'absorption d'un demi verre de cognac. L'examen montre une demi-heure après cet accident, un faciès angoissé, un pouls petit, rapide filiforme, du refroidissement des extrémités. Le malade a quelques vomissements, il est faible sur son lit, se sent « mourir », et reste dans cet état pendant quelques heures. Le pouls qui était rapide se ralentit à 40 à 50 pulsations par minute. Le 19, le 20 juin, même état avec tendance aux lipothymies. Le 22 juin, bradycardie permanente, tendance syncopale, refroidissement des extrémités, extrême faiblesse : « myocarde mou » dit le médecin. Le sérum adrénaliné amène une légère détente. Les 28 et 29 juin, la tension artérielle est à 10-7, le pouls toujours lent à 50. Le 3 juillet, le malade s'améliore, quoique restant très faible, et chose curieuse à ce moment apparaît un peu de tachycardie ».

OBSERVATION V. — MM. LœPER, PERRAULT et A. LESURE.

« Cette observation concerne un malade de 47 ans, médecin, tourmenté depuis longtemps par des douleurs intestinales, accompagnées de diarrhée muqueuse, et compliquées de décharges sudorales extrêmement abondantes et de salivation parfois incoercible. L'hypotension était de 10,5-8 au sphygmonomètre de VAQUEZ

LAUBRY, la pupille souvent myotique, et la céphalée assez persistante quoique supportable et non gravative.

Dans le sérum de ce malade le dosage des imidazols donna des chiffres élevés de : 18 milligrammes ; dans les urines, 66 et dans les selles, 102.

Ces chiffres considérables, bien qu'ils ne soient pas les plus élevés que nous ayons constatés, méritaient incontestablement l'attention.

L'administration de l'adrénaline, produisit une amélioration déjà notable, elle réduisit la salivation et la sudation et fit remonter la tension à 13,5-8. La guérison survient seulement après une cure complémentaire d'alcalinisation par la chaux, de selles toujours très acides où se formaient certainement aux dépens d'imidazols non toxiques, et probablement de l'histidine d'autres substances voisines mais toxiques, hypotensives, sialorrhéiques, vasodilatatrices et diaphorétiques ».

OBSERVATION VI. — MM. LÆPER, M. PERRAULT et A. LESURE.

« ... Un autre cas que nous avons observé récemment concerne une femme de 38 ans, qui présentait par crises tous les 2 ou 3 mois, une diarrhée abondante, accompagnée de tendance synopale, de céphalée intense et d'hypotension. Le début de ces symptômes était brusque et aucun excès alimentaire précis ne pouvait être relevé à leur origine.

Les selles de cette malade contenaient : 190 milligrammes d'imidazols ; le sérum, 18 et les urines, 115 ; chiffres élevés et vraiment suggestifs et les selles étaient encore franchement acides.

Nous avons donc encore prescrit l'adrénaline, un régime peu farineux et du carbonate de chaux.

Le résultat fut rapidement satisfaisant et semble se maintenir depuis plus de 4 mois ».

OBSERVATION VII. — MM. LÆPER, M. PERRAULT et A. LESURE.

« Il s'agit d'un homme de 67 ans, bien portant jusqu'alors, légèrement pléthorique.

Quelques jours après l'absorption de gibier, il est pris de malaise indéfinissable, de vertiges, de lipothymies, puis 18 heures après, de prurit et d'urticaire généralisé, un peu d'œdème aux paupières et au scrotum. Dans les selles on trouve : 84 milligrammes d'imidazols ; dans les urines, 115 et dans le sang, 14.

La tension jusque-là de 14-8 est tombée à 11, le réflexe oculocardiaque est très accentué : — 14. Le traitement par l'adrénaline semble vraiment spécifique. La chaux ne fut pas prescrite en raison du caractère fugace et franchement alimentaire des accidents ».

CHAPITRE PREMIER

LE SYNDROME VAGOMIMÉTIQUE DANS LES INTOXICATIONS ALIMENTAIRES

En lisant ces quelques observations on ne peut manquer d'être frappé par la parenté qui existe avec le syndrome vagotonique.

Ces tableaux cliniques se caractérisent en effet par des brûlures, de l'hypotension artérielle de la salivation, de la sudation généralement très abondante, du myosis, l'exagération du réflexe oculo-cardiaque.

Ils rappellent donc ce qu'on observe dans l'intoxication par des substances telles que l'ésérine ou la pilocarpine, substances vagomimétiques.

Or il est un fait qui a été observé par M. le professeur M. LÉPER et le docteur M. PERRAULT (54), c'est que le syndrome vagomimétique se rencontre dans au moins 80 o/o des cas d'intoxications alimentaires.

•

* *

On connaît bien les signes cliniques de la vagotonie que nous allons brièvement rappeler d'après les travaux

classiques d'EPPINGER et HESS, LAIGNEL CAVASTINE (C) et GUILLAUME (B).

Troubles digestifs : état nauséeux, sensation de boule thoracique ou épigastrique, fréquence des vomissements, constipation par spasme de la portion intermédiaire (transverse et descendante) du gros intestin.

Troubles cardio-circulatoires : instabilité cardio-vasculaire, notamment dans la fréquence du cœur, tendance à l'arythmie réflexe, arythmie respiratoire, arythmie extra-systolique, tendance à la bradycardie sinusale, tendance à la stase veineuse, tension artérielle basse.

A ces signes cardiaques, il faut ajouter le *réflexe oculo-cardiaque*, constamment exagéré chez les hypervagotoniques. Une hypervagotonie discrète peut ralentir le pouls d'une douzaine de pulsations par minute, tandis qu'une hypervagotonie moyenne, peut diminuer sa fréquence de moitié et une grande hypervagotonie déterminer des pauses prolongées de plusieurs secondes.

Troubles respiratoires : respiration lente, souvent irrégulière, les temps de la respiration ayant un retentissement important sur la fréquence du cœur, sensation d'oppression, de gêne et de constriction thoracique fréquemment la nuit ; crises d'étouffement avec prédominances de la gêne expiratoire, certains sujets font à intervalles irréguliers une profonde inspiration : « le soupir » est chez eux un petit signe d'hypervagotonie.

Signes particuliers de grande importance : le *dermographisme*, soit blanc entre deux zones rouges qui apparaissent alors de chaque côté de la raie blanche, soit raie rouge intense et persistante.

Peau en général froide, moite et pâle.

Extrémités, mains et pieds, moites et froides. Il est fréquent de noter cependant, chez ces sujets, des poussées de chaleur soudaine, coïncidant avec des périodes d'agacement. A certains moments aussi, particulièrement après les repas, sensation de chaleur périphérique, rougeurs, avec lassitude et somnolence.

L'*aptitude à transpirer* est un fait capital, les sueurs apparaissent souvent coïncidant avec des périodes où le malade accuse une chaleur intense ; le plus souvent c'est un état de moiteur qui prédomine aux extrémités et dans les aisselles.

La *salivation* est généralement abondante.

Notons encore la soudaineté et le caractère impérieux du besoin de la miction, les urines étant souvent peu abondantes et concentrées.

L'*éosinophilie* est fréquente.

Les vagotoniques sont généralement des *déprimés*, fatigués pour des causes minimes, d'un caractère triste, inquiet, accusant des vertiges et de la somnolence. On note assez fréquemment chez eux des troubles de la vue, portant sur l'accommodation et qui font penser à la myopie.

A cet état plus ou moins permanent se surajoutent à l'occasion de causes diverses, des périodes de crise, de renforcement des troubles. On voit alors l'une des déterminations viscérales vagotoniques dominer les autres éléments du syndrome.

*

* *

En regard de ce tableau de la vagotonie constitutionnelle décrivons maintenant les syndromes ou symptômes réalisés par les manifestations toxiques d'origine alimentaire dans les cas où elles ressortissent au tableau du vagomimétisme (intoxication imidazolique).

*

* *

Cet aspect clinique peut être très variable.

Dans un premier groupe nous envisagerons les manifestations « dyspeptiques ».

Par ce terme nous entendons :

- Les réactions bucco-linguales.
- Les réactions œsophagiennes et gastriques.
- Les réactions intestinales.
- Les réactions hépatiques.

RÉACTIONS BUCCO-LINGUALES

Parmi les réactions *bucco-linguales* à côté de l'aphte c'est surtout la *glossite exfoliatrice*, symptôme fréquent des intoxications alimentaires qu'il faut signaler.

Elle peut revêtir soit l'aspect en plaques, soit l'aspect marginé.

Elle peut être isolée ou associée à d'autres troubles, ou alternée avec eux.

Il est intéressant de noter que d'après des travaux récents (MOUTIER (60), R. CHEVALLIER (79)), les caractères de cette lésion, sont comme une préfiguration du

comportement du tube digestif au cours des intoxications alimentaires, car les réactions gastriques révélées par la gastroscopie au cours des ces états ont montré l'identité d'aspect des deux processus.

RÉACTIONS ŒSOPHAGIENNES ET GASTRIQUES

LA BRÛLURE. — Elle est une des manifestations les plus habituelles des intoxications alimentaires.

Elle se produit tantôt immédiatement après les repas, tantôt 2 ou 3 heures après. Elle peut être seulement œsophagienne : c'est alors le pyrosis.

Elle est le plus souvent gastrique : sensation de feu ardent dans la région épigastrique.

Elle peut apparaître isolément ou s'accompagner de nausées, de crampes, voire de quelques vomissements. Elle peut se produire sans que la cause déclenchante soit nettement reconnue, ou, au contraire ne survenir que dans des circonstances alimentaires strictes après absorptions par exemple d'œuf, de lait, de sardines, de gibier.

CHEVALLIER de Lyon et ses élèves (79) ont reconnu à la gastroscopie le substratum anatomique de ces manifestations correspondant à des lésions congestives et œdémateuses, comme le faisaient déjà prévoir les recherches du professeur LÆPER et de FAU (72).

LES DOULEURS TARDIVES. — Les douleurs sont moins fréquentes. Elles peuvent simuler au mieux un syndrome pylorique. Le professeur LÆPER et le docteur PERRAULT rapportent le cas d'un malade chez qui cette symptoma-

tologie avait fait porter le diagnostic d'ulcus gastrique, on en vint aux sanctions chirurgicales. La laparotomie ne montra aucun ulcus. On pratiqua cependant une gastro-entérostomie qui non seulement n'améliora pas les phénomènes, mais les accrût.

La gastro-entérostomie peut en effet dans des cas semblables faciliter les réactions toxiques d'origine alimentaire, probablement par un excès de rapidité d'évacuation d'aliments insuffisamment imprégnés de suc gastrique, donc insuffisamment dédoublés.

RÉACTIONS INTESTINALES

Les réactions intestinales sont rarement isolées.

Elles sont en règle associées aux réactions gastriques à la brûlure, aux nausées, aux crampes, aux vomissements (2).

On observe des *coliques* plus ou moins douloureuses, de la *mucorrhée*, des *crises de ballonnement abdominal*, tableau qui réalise en somme celui de l'ancienne *entéro-côlite muco-membraneuse*.

Mais le symptôme majeur c'est la *diarrhée* précoce ou tardive.

LA DIARRHÉE PRÉCOCE. — Le professeur LÉPER et le docteur PERRAULT lui reconnaissent une origine hépatique par excitation brutale de la fonction biliaire, cholagogue ou choléritique, l'intestin étant littéralement inondé par une quantité de bile telle que l'effet est drastique, con-

traignant le malade à « courir à la selle » et souvent de façon répétée (73).

Dans ce cas on remarque aussi que certains sujets n'éprouvent ces accidents qu'après absorption de tel ou tel aliment bien déterminé, tandis que d'autres au contraire ne peuvent apporter aucune précision qui permette de reconnaître l'aliment à incriminer.

LA DIARRHÉE TARDIVE. — Elle revêt la plupart du temps un type clinique bien défini : à midi prise du repas nocif ; vers 17 heures, sensations abdominales pénibles avec gargouillements ; vers 19 ou 20 heures, débâcle plus ou moins importante à type quelquefois bilieux.

RÉACTIONS HÉPATIQUES

Au paragraphe précédent nous venons d'envisager la participation hépatique dans le déterminisme des réactions intestinales.

On peut en outre observer des types de *crises hépatiques*.

Les caractères de ces crises font que la plupart du temps le clinicien pensera d'abord à une cholécystite, lithiasique ou non.

A ce sujet le professeur LÉPER et le docteur PERRAULT rapportent l'observation d'une dame, qui en 1910, fit des troubles dyspeptiques d'allure banale, puis de la diarrhée qui s'améliora au bout d'une vingtaine de jours. En 1930, à la suite de l'absorption d'un aliment particulier, elle présenta des douleurs violentes dans la région du foie,

accompagnées de vomissements et de diarrhée. On fit le diagnostic de colique hépatique. L'examen des selles, les données radiologiques, le tubage duodénal même, étaient négatifs.

Cette malade refit la même petite crise 15 jours plus tard après absorption d'un autre aliment. Ces auteurs conclurent à des réactions hépatiques douloureuses sous l'influence d'un aliment défavorable et non lithiasis hépatique.

Les auteurs en rapportant cette observation rappellent l'influence des toxiques sur le déclenchement des coliques hépatiques les plus indiscutables, et montrent ainsi l'extrême difficulté parfois de porter un diagnostic.

ICTÈRE CATARRHAL. — Comme beaucoup d'auteurs, le professeur LÉPER a eu l'occasion d'observer d'assez nombreux cas d'ictère catarrhal survenus à la suite d'intoxications alimentaires (52).

Il est difficile d'établir dans quelles proportions cette étiologie peut leur être reconnue.

Généralement l'ictère suit à 4 ou 5 jours de distance l'absorption de certains aliments : moules surtout, coques, huîtres, poisson conservé, œufs.

D'ailleurs certains auteurs, EPPINGER, POLLET et KREISS, CAROLI et FERROIR (3) ont rapporté des observations où l'ictère était accompagné d'arthralgies, d'érythème ou d'urticaire.

EPPINGER reconnaît d'ailleurs à cet ictère catarrhal un substratum anatomo-pathologique constitué par une hépatite œdémateuse centro-lobulaire secondaire à l'action de l'histamine ou d'une substance voisine.

MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES

Le plus souvent ces manifestations extra-digestives sont concomitantes avec les troubles digestifs que nous venons de rappeler. Mais parfois elles peuvent être isolées.

Ces symptômes, reconnaissent dans leur presque totalité une origine pharmacodynamique qui va nous permettre de rapprocher avec encore plus de précision et plus de sûreté le vagomimétisme des intoxications alimentaires du syndrome vagotonique, et de l'attribuer à une substance chimique vagomimétique, en l'espèce ici l'histamine ou les corps voisins (imidazols, substances H — like LEWIS).

Les plus importantes et les plus typiques de ces manifestations extra-digestives, sont des troubles cardio-vasculaires, nerveux, cutanés.

MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Ce sont essentiellement des troubles du rythme et des variations de la tension.

La *bradycardie* est assez fréquente, quoique non constante ; souvent on observe au milieu d'un syndrome vagomimétique, par ailleurs typique et très complet, de la tachycardie qui contraste avec lui : intrication des deux tableaux par suite d'une intoxication complexe (47), réactions différentes suivant les organes (anisergie de VILLARET et ses élèves), réaction secondaire de production

adrénalinique constante expérimentalement ? Nous ne pouvons répondre de façon précise à ces questions que nous nous contenterons de poser.

Par contre, presque toujours l'*hypotension* est observée, avec baisse des deux chiffres MX et mn : à 10 — 6 par exemple, et souvent plus bas. Cette hypotension est caractéristique dans l'observation IV que nous avons publiée.

MANIFESTATIONS NERVEUSES

Les *céphalées* sont les plus fréquents des phénomènes nerveux rencontrés. Elles sont de divers types, pouvant revêtir parfois l'aspect de la plus authentique migraine (13).

Ces céphalées sont d'ailleurs couramment constatées, soit immédiatement après le repas déclenchant soit 2 ou 3 heures après. Nous verrons les effets semblables produits par une injection d'histamine.

Les *troubles du sommeil* se traduisent par une insomnie nocturne, une hypersomnie diurne intempestive se faisant sentir soit immédiatement après les repas, soit à quelques heures de là.

Les *troubles oculaires* prennent une importance particulière, ce sont surtout des modifications pupillaires : myosis.

Rares sont les modifications de l'acuité visuelle. Le professeur LÆPER et le docteur PERRAULT en ont rapporté trois observations (54).

Ils citent entre autres les cas d'un malade Nantais vu depuis longtemps par le docteur ARNOULD, atteint de troubles digestifs banaux, avec de temps à autre, de l'entéro-côlite et d'ailleurs soigné par de nombreux médecins, selon les disciplines les plus diverses et parfois les plus inattendues, sans amélioration aucune. Un jour à la suite de l'absorption d'un maquereau, vers 17 heures, son acuité visuelle diminue et, ce qui l'effraie, voilà qu'il voit double. Ces troubles durent 1/2 heure à 3/4 d'heure, puis disparaissent.

Tout cela s'est produit sans qu'il y eût aucune céphalée concomitante. Un ophtalmologiste est consulté qui ne trouve rien. Le sujet reprend ses occupations.

Or, un jour, dans des conditions analogues il y a reprise des mêmes phénomènes : acuité visuelle diminuée, diplopie sans céphalée.

Les accidents se sont ainsi reproduits, toujours semblables à eux-mêmes, une quinzaine de fois. Le professeur LÉPER et le docteur PERRAULT purent conclure fermement à des troubles toxiques d'origine alimentaire chez un sujet au fonctionnement intestinal défectueux.

Une cure à Châtel-Guyon améliora pour le moins grandement le malade si elle n'amena pas la guérison.

Correspondent aux troubles pupillaires, les *troubles de la salivation* ; l'hypersécrétion des glandes salivaires marche de pair avec le myosis.

Chez certains malades, la *sialorrhée* peut dans certaines conditions et sous l'influence de l'absorption d'aliments déterminés, revêtir une intensité variable et parfois extraordinaire.

Le professeur LÆPER a observé pendant la guerre à Troyes une malade qui, la nuit, littéralement, inondait son oreiller. Cette femme n'avait aucune ulcération gastro-duodénale ni aucune lésion digestive importante. Le phénomène d'hypersalivation était intermittent, se produisant en même temps que d'autres symptômes qualifiés de dyspeptiques.

Parmi les troubles vaso-sécrétoires il faut encore citer les *troubles de la sudation* à type de crises de sueurs, qui revêtent parfois une importance invraisemblable ; nous avons déjà remarqué ce symptôme dans l'observation V.

Le professeur LÆPER et le docteur PERRAULT, ont trouvé dans ces cas une *exagération du réflexe oculo-cardiaque* et du réflexe sino-carotidien.

Ces sueurs peuvent parfois être localisées à certaines régions particulièrement à la face et aux paumes des mains.

Le *coryza de type spasmodique* est fréquent au cours des intoxications alimentaires (1) : hydroporrhée nasale abondante, picotement de la muqueuse, éternuements en salve.

La participation conjonctivale n'est pas constante mais fréquente avec picotement et larmoiement. Cette « conjonctivite anaphylactique », ainsi que la dénomment certains auteurs, peut d'ailleurs s'observer isolément.

D'accidents du même ordre nous pouvons signaler les crises d'asthme typique associés au coryza ou non.

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Les manifestations cutanées sont celles qu'il est le plus facile d'assimiler aux réactions locales de l'histamine, en particulier l'*urticaire* (19), l'*œdème de QUINCKE*.

Certains érythèmes, certains eczémas, certains purpuras dits rhumatoïdes, peuvent entrer dans ce groupe.

Quant au prurit simple, le professeur LÆPER et le docteur PERRAULT (52), pensent que si le plus souvent on le trouve associé, à l'urticaire chez un même sujet ou alternant avec celle-ci, en réalité le mécanisme pathogénique intime serait différent : responsabilité histaminique pour l'urticaire, des acides gras pour le prurit.

AUTRES MANIFESTATIONS

Il n'est pas douteux qu'il n'y ait aucun organe qui ne soit susceptible de réagir au cours des intoxications alimentaires.

C'est ainsi que nous pouvons citer certains *accidents rénaux* pouvant se réduire à une simple albuminurie transitoire, et *certaines manifestations articulaires*, à type arthralgique simple du groupe de celles que BEZANÇON et son école ont étudié sous le nom « d'arthrites protéiniques ».

Fréquemment à ces symptômes purement physiques se joignent des *troubles neuro-psychiques*, vertiges, anxiété, irritabilité, angoisse.

*

* *

On voit donc combien la ressemblance est frappante entre le tableau complet ou fruste de la vagotonie et le tableau également très fourni ou plus fruste, plus dissocié, que réalise huit fois sur dix l'intoxication alimentaire.

Le professeur M. LÆPER et le docteur M. PERRAULT lui donnent le nom de *vagomimétique*, parce que, pensent-ils, en clinique comme en pharmacologie expérimentale, une substance chimique définie est ici responsable, soit que cette substance mette directement en branle le système végétatif dans sa portion vagale, ce qui ne paraît pas être, soit plutôt qu'elle en *imite* l'action, au moins partiellement.

Or nous savons actuellement à la suite des mémorables recherches de DALE et de LÆWY (de GRATZ) qu'il existe des transmetteurs chimiques des incitations nerveuses.

Si une substance analogue ou identique à ce transmetteur chimique (adrénaline pour les fibres adrénergiques, acétylcholine pour les fibres cholinergiques, histamine pour les fibres histaminergiques) est en quantité suffisante en un point donné ou dans la circulation générale, elle va reproduire, partout où elle sera, les effets que produirait l'excitation ou l'hypertonie du système de fibres correspondant.

Il semble d'ailleurs que, conformément à la loi biologique de réversibilité, chaque système de fibres soit électivement excitable par la substance qu'il libère, comme condition intermédiaire de son activité.

Le tableau vagomimétique, peut donc être déterminé par une excitation vagale et l'on pensait naguère que cette excitation était la conséquence d'un « choc » résultant d'une « hypersensibilité » par suite d'une « idiosyncrasie » ou d'une « anaphylaxie » vis-à-vis de telle ou telle substance à quoi le sujet était « intolérant ».

A côté de cette explication (?) entachée de métaphysique, il était séduisant de penser à celle plus logique de l'intoxication par la substance même intermédiaire de l'action nerveuse.

Or si l'étude des états de « choc » menait à incriminer la responsabilité de l'histamine et des substances histaminiques, si l'étude des symptômes cliniques ne contredisait nullement, au contraire, à l'idée de cette responsabilité, les dosages chimiques venaient entre les mains du professeur M. LÆPER et de ses collaborateurs, confirmer la réalité de l'intoxication imidazolique.

En outre la thérapeutique, par l'antidote parfait que constitue l'adrénaline, venait elle aussi apporter contribution à la preuve que l'intoxication imidazolique était huit fois sur dix en cause dans les faits d'intoxication alimentaire et toujours au cas de syndrome vagomimétique.

Ainsi était fermé le cycle.

CHAPITRE II

NATURE ET ACTION DE L'HISTAMINE SOURCES ET MÉCANISME DE L'INTOXICATION HISTAMINIQUE

Nous venons d'incriminer comme substance responsable des troubles vagomimétiques au cours des intoxications alimentaires l'histamine et les corps voisins (imidazols). Quelle est donc sa nature et son action ?

Quelles sont ses sources et quel est le mécanisme de l'intoxication histaminique ?

C'est ce qu'il nous faut maintenant schématiser d'après les travaux de GUGGENHEIM (A. 14), A. BERTHELOT, ZUNZ (D) et surtout de M. le professeur LÉPER et l'école de Saint-Antoine.

*

* *

NATURE DE L'HISTAMINE. — L'histamine est pour le chimiste la β imidazol éthylamine appartenant au groupe important des amines biogènes selon la nomenclature de GUGGENHEIM.

Ce corps fait partie des « imidazols » corps qui renfer-

ment dans leur formule le noyau imidazol ou glyoxaline et constitue un élément indispensable de la matière vivante.

Or, parmi les produits de dédoublement des protéines, outre les acides mono-aminés, les acides diaminés, certains composés cycliques, il y a lieu de considérer des composés hétéro-cycliques, possédant un radical NH^2 , voisin d'un groupe carboxyle.

Parmi ceux-ci l'histidine se rattache au noyau de l'imidazol ou glyoxaline. Par perte de CO^2 , c'est-à-dire par décarboxylation elle donne l'histamine.

L'histamine se présente dans sa forme cristalline sous l'aspect de plaques incolores et déliquescentes à la température ordinaire ; à chaud elle est très soluble dans l'eau, et se dissout bien également dans l'alcool et le chloroforme. Elle est insoluble dans l'éther. Sa solution aqueuse a une réaction alcaline et se conserve mal du fait des bactéries qui y cultivent aisément. Elle est difficilement stérilisable, le chauffage trop intense ou prolongé la décomposant. Elle peut être adsorbée de ses solutions par une substance appropriée.

L'origine la plus fréquente de l'histamine dans l'organisme est presque certainement la décarboxylation de l'histidine.

Cette substance indispensable à la ration alimentaire de l'adulte, se rencontre abondamment dans la nature, elle existe dans la sérum-albumine et la sérum-globuline, dans la globine de l'hémoglobine (11 0/0), dans le tissu musculaire (4 à 5 0/0), dans la caséine (4,5 à 6 0/0), dans la

gélatine. Voici d'ailleurs quelques teneurs en histidine étudiées par LÆPER, LESURE et THOMAS (53).

Fromage de tête de porc....	11 mgr. d'histidine
Pâté de lapin.....	18 »
Chipolata	29 »
Saumon	37 »
Saucisse de ménage.....	40 »
Rognon de mouton.....	57 »
Foie de veau.....	60 »
Viande de cheval.....	80 »
Merlan frais.....	18 »
Sardine fraîche.....	18 »
Cervelle	0 »
Saindoux	0 »
Beurre	0 »

On a pu aussi comparer la quantité d'histidine suivant la préparation des aliments :

Hareng frais.....	18 à 20 mgr.
Sardine fraîche.....	18 »
Hareng fumé.....	56 »
Sardine fumée.....	186 »

MM. LÆPER, A. LESURE et A. MOUGEOT (49), ont dosé également les imidazols de divers aliments et ont exprimé leur résultat en chlorhydrate d'histamine, représentant les imidazols totaux en milligrammes pour cent.

ALIMENTS PURS

Chair musculaire de cheval.....	80
Chair musculaire de jambon.....	90
Foie de porc.....	22
Foie de bœuf.....	33
Rognon de mouton.....	57
Cervelle	4
Beurre et saindoux.....	pas de traces

ALIMENTS PRÉPARÉS

Bouillon concentré en « cubes »....	500
Saucisson	24
Chipolata	100
Poisson frais.....	18 à 56
Hareng fumé.....	78
Sardine fumée.....	166
Moules	9

L'histamine prend ainsi naissance à partir de l'histidine sous l'action de micro-organismes et en particulier de certaines bactéries. On a signalé en outre que certains champignons pouvaient être capables de décarboxyler l'histidine et on a cité à ce propos l'existence d'histamine dans l'ergot de seigle.

La décarboxylation bactérienne de l'histidine a été réalisée pour la première fois en 1910 par ACKERMANN, mais ce sont surtout A. BERTHELOT et D. BERTRAND qui en 1911 isolèrent à l'aide de cultures en milieu synthétique des

germes attaquant spécialement l'histidine : *bacillus aminophillus* voisin du *bacillus lactis aerogenes* et du pneumobacille de FRIEDLANDER. Puis MELLANBY et TWORT, ont isolé en suivant une technique analogue des bacilles du côlon également décarboxylants. Depuis on a décrit un très grand nombre d'autres germes ayant le même pouvoir. HANKE et KÆSSLER (21) ont prouvé que le *Bacterium coli communis* ne peut produire d'histamine que dans un milieu nettement acide, il serait même indispensable que celui-ci contienne en plus d'une source quelconque d'azote : NO^3K , ou NH^4CL , des glucides ou polyalcools générateurs d'acide (glucose ou glycérine).

Voici donc une des modalités de la désintégration de l'histidine, corps non toxique et propre à l'alimentation d'un sujet adulte normal, en un produit éminemment toxique. Mais cette décarboxylation peut aussi se faire dans nombre d'extraits d'organes : hypophyse, muqueuse intestinale, foie dont l'administration parentérale pourra produire des effets histaminiques. Les travaux de LœPER et de ses élèves ont en outre montré que ce processus pouvait aussi avoir lieu dans l'intimité même des tissus, quand il existe un certain degré d'acidose locale ou générale (75).

Mais il est certain aussi, et ce point sera important pour bien diriger la thérapeutique, que s'il existe des *aliments histaminogènes*, c'est-à-dire, contenant une certaine quantité d'histidine, il existe aussi des *aliments histaminophores*, c'est-à-dire dans lesquels l'histamine est préformée, comme dans certaines viandes, ou à la suite de certains procédés de conserve.

Il découle également des deux tableaux que nous avons

reproduits ci-dessus que certains aliments sont plus ou moins toxiques d'après leur teneur en histidine.

*

* *

Quelle est l'action de l'histamine et des corps imidazoliques voisins, c'est ce qu'il nous faut brièvement rappeler ici.

Cette action a été très étudiée. On a obtenu d'ailleurs des résultats assez différents suivant qu'on s'adressait à un animal ou à un autre, à un organe en place ou à un organe isolé.

L'action locale de l'histamine se traduit par une triple modification des téguments souvent désignée sous le nom de « triade réactionnelle » de LEWIS et étudiée par EPPINGER et GUTMANN, puis dernièrement par ROUSSY et MOSINGER (67).

Plusieurs modes d'introduction peuvent la provoquer moyennant quelques différences de détail : injection intradermique (1/10 de cm³ de la solution 1/1.000 suffit) ou simple dépôt au niveau d'une scarification, ionisation même (20), c'est-à-dire sans aucun traumatisme.

Les éléments de la triade sont :

1° Une rougeur locale plus ou moins étendue qui apparaît au lieu même de la piqûre, de la scarification, de l'ionisation, 10 à 20 secondes après celle-ci.

2° Une réaction érythémateuse, dite réflexe, encore appelée « aréole rouge » de 3 à 7 centimètres de diamè-

tre, à limites irrégulières, et souvent entourée de taches érythémateuses aberrantes.

3° Une boule d'œdème plus ou moins saillante et étendue au point de l'inoculation, au bout de 2 à 3 minutes et qui augmente pendant 1 ou 2 heures même si on a pu suspendre l'absorption de l'histamine.

L'ensemble de ces phénomènes est accompagné d'une sensation plus ou moins accusée de démangeaison. Cet œdème disparaîtra sans laisser de traces.

Divers éléments peuvent influencer sur la production et les caractères de la réaction de LEWIS : les tares circulatoires générales, les cachexies, de même, certaines lésions du système nerveux peuvent modifier l'apparence de la zone rouge centrale réflexe.

ACTION VASCULAIRE. — A dose moyenne l'histamine détermine chez le chien vivant la *dilatation des capillaires* et l'*hypotension artérielle*, sur les vaisseaux en survie une contraction des artères et peut être plus encore des veines ; sur le cœur des grenouilles : l'hypotonie puis l'hypertonie.

Chez l'homme l'action est variable suivant les doses, différente aussi selon l'action des anesthésiques. En quelques minutes, l'injection sous-cutanée d'une forte dose de chlorydrate d'histamine (un de ses sels les plus employés) produit une *chute tensionnelle marquée* avec *tachycardie*. En même temps apparaissent de la *rougeur* et de la *chaleur des téguments*, surtout à la face. De la *céphalée intense* est habituelle (chez les migraineux et les asthmatiques on déclanche l'accès), on note des *vertiges*,

des nausées, de l'hypersécrétion lacrymale et salivaire, rhino-bronchique parfois ; plus rarement de la dyspnée. La perte de connaissance est possible.

La voie intraveineuse est plus rapide, plus brutale et pourrait déterminer comme chez l'animal un tableau de collapsus ou de grand choc dramatique. Mais ces expériences sont trop dangereuses pour être tentées.

Chez l'animal l'action est assez variable suivant les espèces, mais chez les animaux capables de faire un choc on réalise l'image même du choc anaphylactique, y compris les variations humorales, en particulier de la glycémie, du cholestérol et de l'hémogramme ; des signes de concentration sanguine avec leucopénie, atteignant davantage les éléments granuleux que les lymphocytes ; éosinophilie ; augmentation de l'urée et de la réserve alcaline ; élévation de la constante uréo-sécrétoire ; diminution d'excitabilité du système nerveux central. Les pupilles sont en myosis. Les urines rares prennent une réaction très alcaline. L'histamine exerce sur les muscles bronchiques comme sur la musculature lisse de l'utérus et de l'intestin, une forte action constrictive, augmente la sécrétion sudorale, mais reste sans action sur la sécrétion mammaire.

Son action sur la sécrétion gastrique est connue depuis longtemps, surtout depuis qu'elle a été étudiée par CARNOT et ses élèves. L'effet obtenu est proportionnel pour la quantité à la dose injectée, et pour la qualité à la valeur fonctionnelle de l'organe, ou à son état physiologique.

Au niveau de l'intestin grêle, on note un suc plus abondant avec surproduction d'invertase et d'amylase, cette

hypersécrétion a été notée à un degré moindre au niveau du côlon.

SCHENK (*in* GUGGENHEIM) a établi que, entre les propriétés pharmacodynamiques de l'histamine d'une part et celles de la tyramine, base aminée de la tyrosine, existe un antagonisme marqué.

Les animaux décapsulés sont beaucoup plus sensibles au choc histaminique comme au choc anaphylactique.

C'est que l'*adrénaline* qui contracte les vaisseaux capillaires, qui dilate les bronches, qui élève la tension artérielle, qui dilate la pupille, *antidote donc remarquablement l'histamine*. C'est là une notion capitale à retenir du point de vue thérapeutique.

Pour SCHENK si l'on injecte simultanément 1 mgr. 5 d'adrénaline et jusqu'à 35 milligrammes d'histamine (dose énorme) on ne constate aucune action nocive chez l'homme.

*

* *

L'ABSORPTION DE L'HISTAMINE

Il nous reste à étudier le processus de pénétration de l'histamine dans l'organisme et quels moyens celui-ci peut mettre en œuvre pour y pallier (7).

Cette substance toxique doit en effet traverser la muqueuse intestinale ; or tout dépend, sans aucun doute, de la façon dont elle la traverse, mais aussi de la façon dont les organes digestifs accomplissent leur mission de transformation et de digestion ; les ferments digestifs

représentent en effet un élément primordial de défense contre la plupart des substances alimentaires.

On sait en outre, que la muqueuse gastrique possède aussi un élément de défense : la diapédèse leucocytaire (35).

De multiples facteurs vont en effet jouer pour favoriser l'éclosion d'histamine et autres bases aminées semblables.

Nous citerons d'abord l'insuffisance de sécrétion des glandes digestives ou leur hypersécrétion. C'est ainsi que l'insuffisance sécrétoire gastrique, la *diminution de la pepsine*, l'*hypochlorhydrie* (63) sont autant de facteurs pouvant favoriser la stagnation gastrique et par là d'indésirables transformations alimentaires ; de même l'*hyperchlorhydrie* peut en acidifiant trop le milieu intestinal, favoriser la formation de corps prenant naissance en milieu acide.

La *vitesse du transit intestinal* a également une place importante dans la genèse des accidents ; et depuis longtemps sont connus les troubles provoqués par la stase colique ; la constipation chronique peut d'ailleurs à son tour déclencher des lésions anatomo-pathologiques de l'intestin, et favoriser ainsi l'absorption des corps aminés toxiques. Le professeur LÉPER et ses collaborateurs ont en effet signalé l'absorption de produits toxiques à la faveur d'*érosions plus ou moins profondes de la muqueuse* (fièvre typhoïde) (40-41), en soupçonnant aussi la formation d'imidazols aux dépens de ces tissus nécrosés. Après eux PIÉRI (80), étudiant l'auto-intoxication intestinale, en attribue aussi la cause non seule-

ment à la déficience glandulaire, principalement cæcale, mais surtout aux lésions de la muqueuse.

Mais le point le plus important, celui qui favorise le plus la formation des bases aminées et particulièrement de l'histamine, *c'est l'acidité du milieu intestinal*. Cette acidité résulte de l'action de la flore intestinale sur les glucides et nous avons vu quelles conséquences elle pouvait entraîner.

Une fois la barrière intestinale franchie, l'histamine passée dans la circulation porte va arriver au foie, qui normalement devrait neutraliser ces substances toxiques. *Le foie a en effet une fonction protéopexique* importante (WIDAL), véritable fonction d'arrêt comme l'a dénommée N. FIESSINGER (8) ; l'arrêt hépatique n'est pas un arrêt brutal qui fixe immédiatement le toxique mis en présence du foie ; c'est un arrêt lent, progressif.

C'est dans le foie que se détruit très vraisemblablement l'histamine par le procédé de l'acétification, donnant naissance à l'acide imidazol-acétique ; produit imidazolique sans action pharmacodynamique perceptible (27).

Dans bien des cas, cette fonction d'arrêt du foie pourra être insuffisante et laisser passer alors les produits de désintégration des matières protéiques, et particulièrement l'histamine, dans la circulation générale où ils pourront déclencher des accidents variables suivant leur tropisme particulier.

Mais même à ce stade, les accidents dépendront encore de l'état d'équilibre acido-basique des humeurs, de la réserve alcaline. LÆPER et ses élèves (75) ont en effet

remarqué, que si certains sujets, porteurs de lésions : hépatites, néphrites, réagissaient à une injection de 11 gouttes d'une solution d'histidine au 1/10, tous avaient une réserve alcaline basse, et qu'il suffisait de relever cette réserve alcaline pour empêcher toute réaction ; c'est que l'histidine injectée subissait une transformation en produits toxiques dont le plus vraisemblable est l'histamine.

Enfin à ces différentes causes peuvent s'ajouter des *troubles endocriniens* ; ainsi les insuffisants surrénaux et thyroïdiens, qui libèrent facilement de l'histamine, et l'antidotent mal puisque leur adrénalino-sécrétion est déficiente, seront des sujets prédisposés au « choc ». Certains auteurs, et en particulier SANTENOISE, TINEL, GARRELON (12) ont insisté sur l'importance de l'*équilibre vago-sympathique* comme facteur de la sensibilité aux chocs anaphylactiques, et à toutes les actions toxiques.

*

* *

Comment en clinique humaine va-t-on faire la preuve chimique de l'intoxication imidazolique ?

Il existe des procédés de détection et de dosage des imidazols dont certains sont très complexes et inutilisables dans la pratique ; à l'inverse il en est d'autres trop sujets à l'erreur.

En pratique courante on utilise à la suite des travaux de HANKE et KÆSSLER, la *réaction diazoïque* de PAULY selon la technique proposée par MM. LÆPER, LESURE et

THOMAS (45). Il s'agit d'une réaction colorimétrique qui participe évidemment des incertitudes inhérentes à ce genre de méthodes. Néanmoins elle est assez spécifique (encore qu'elle décèle et dose tous les imidazols et non l'histamine seule) et permet de donner des chiffres utilisables pour les besoins de la clinique quotidienne. Cette réaction de PAULY peut être appliquée dans les différentes humeurs : en particulier dans le sang (imidazolémie), dans les urines (imidazolurie), dans le liquide céphalo-rachidien (imidazolorachie), etc.

En pratique la réaction de PAULY pratiquée dans les urines peut très simplement, d'après l'intensité de la teinte obtenue (rouge orangé à rouge cerise foncé) donner déjà de précieuses indications. En réalité l'état du filtre rénal peut intervenir (rétention en cas d'imperméabilité, possibilité de « crise imidazolique » (76) à la fin de certains états aigus, ...) et il peut être particulièrement intéressant de comparer les chiffres de l'imidazolémie et de l'imidazolurie. Ce n'est pas ici le lieu d'insister davantage sur ces notions.

CHAPITRE III

LA THÉRAPEUTIQUE DU SYNDROME VAGOMIMÉTIQUE DES INTOXICATIONS ALIMENTAIRES

Le fil directeur qui va nous guider dans cette thérapeutique n'est autre que le processus d'apparition, de formation et d'absorption des produits toxiques, et particulièrement de l'histamine dont nous venons de résumer les principaux caractères.

Nous verrons d'ailleurs que les principes thérapeutiques, qui découlent, sont pour la plupart très classique, mais nous pourrons maintenant les baser sur des fait rationnels et expérimentaux, tandis que jusqu'ici leur prescription était plutôt empirique.

DIÉTÉTIQUE

La première préoccupation sera de déterminer quel est ou quels sont les aliments nocifs.

Parfois ce sont des aliments bien définis qui à coup sûr provoquent toujours la même réaction chez un même individu. Il suffira alors de prescrire l'abstention de cet aliment ou de tenter d'y accoutumer le sujet en le faisant prendre par petites doses.

Mais souvent malheureusement il y a des sensibilités multiples, soit successives, soit simultanées et il peut être excessivement difficile de les différencier. Pour effectuer une détermination de l'aliment à incriminer, on peut employer la méthode des réactions cutanées ; on se servira de la cuti-réaction, de préférence à l'intradermo-réaction susceptible de déclencher de graves accidents de chocs, mais beaucoup d'auteurs ont fait remarquer que les renseignements donnés par ces épreuves étaient de médiocre valeur, car très inconstants.

Pour pallier à cette déficience, CHARLES RICHET fils a proposé d'employer *la diet elimination* d'AMBERT ROWE, d'Oakland, « cette méthode consiste non pas à supprimer à l'exemple, tel ou tel aliment, mais à n'en donner que quelques-uns ». Ainsi on use pendant quelques jours — 6 jours — d'un régime donné auquel on ajoute progressivement de nouveaux aliments si ce régime est bien supporté. Au cas contraire, on le remplace par un régime différent et plus restrictif.

Nous citerons ici deux exemples de régimes proposés par CHARLES RICHET fils.

Régime n° 1 :

Viande de mouton.....	300 grammes
Carottes	300 »
Huile d'arachide.....	50 »
Riz	200 »
Pommes ou poires.....	n° 4
Sucre	<i>ad libitum</i>
Eau	»

Régime n° 2 :

Viande de bœuf.....	300 grammes
Pommes de terre.....	400 »
Beurre	40 »
Artichauts, choux-fleurs...	250 »
Noix, noisettes, amandes. .	50 »
Sucre	<i>ad libitum</i>
Eau	»

Il est bien évident qu'on pourrait en imaginer un bien plus grand nombre et beaucoup plus restrictifs en les élargissant peu à peu pour reconnaître le ou les aliments responsables de ces accidents. Il faut avouer que cette méthode très scientifique est difficile à réaliser dans la pratique. Aussi sera-t-il préférable, en se reportant aux analyses de divers aliments réputés nocifs, d'éliminer tous ceux qui rentrent dans cette catégorie.

On supprimera les abats, les intérieurs, les grandes quantités de viandes riches en produits aminogènes, et la charcuterie, les pâtés, les poissons, les crustacés, aliments aminophores, et tout aliment datant de quelques jours, quoique de bonne comestibilité (44).

Il faudra également faire prendre les aliments, après une préparation la plus simple qu'il soit, en évitant tous les complexes culinaires, générateurs de produits difficiles à déterminer, comme ragoûts, sauces, crèmes... (54).

Certains auteurs ont aussi préconisé des régimes dits « homogènes », « dissociés », « en zig-zag », c'est-à-dire soit uniquement végétariens, soit uniquement carnés.

En outre rappelons l'importance parfois considérable

du mode de cuisson ; tel supportera les œufs pris « à la coque », qui ne les supportera pas en omelettes, ou mis dans un entremets.

Nous rappellerons aussi la nécessité de supprimer complètement tous les glycodes, générateurs d'acidité.

Une fois le choix des aliments décidés il importe de recommander au sujet de mâcher avec soin ; plus les aliments seront divisés en fines parcelles, et imprégnés de suc salivaire, plus les sucs digestifs gastriques et intestinaux pourront effectuer complètement leur désintégration. Pour faciliter cette lente mastication, on pourra prescrire du pain grillé dur qui forcera le sujet à ne point négliger ce point important.

Outre ce facteur mécanique, l'état de la dentition tient aussi une grande place et certaines caries dentaires, certains points chroniques de suppuration, peuvent autant empêcher une bonne mastication qu'entretenir une épine irritative locale, point de départ d'accidents dyspeptiques.

Les aliments une fois ingérés, notre préoccupation sera d'entraver la décarboxylation des différents acides aminés. Il nous faudra veiller dès la sécrétion gastrique ; souvent ces malades sont des hypochlorhydriques et des hypopeptiques.

On sait que l'adjonction d'une solution chlorhydropeptique à des œufs, à de la viande, ou à un sérum animal, les rend souvent inoffensifs (63).

De plus la dilution du contenu gastrique facilite l'attaque et la transformation des particules alimentaires, et sa concentration peut l'entraver en provoquant des coagulations trop brutales.

L'hyperchlorhydrie peut à son tour être une cause favorisante des accidents, si le milieu intestinal n'arrive pas à l'entraver suffisamment.

Il faut citer aussi l'importance de la trop grande hydratation du contenu gastrique et surtout intestinal. Elle facilite en effet la résorption de produits toxiques. On peut donc concevoir qu'une hypersécrétion gastrique, peut déjà préparer non seulement l'absorption de produits toxiques, mais aussi leur décarboxylation par l'hyperacidité concomitante.

Certains composés, considérés communément comme de simples aliments, sont en fait de véritables antitoxiques. Le sucre, par exemple, est réellement un médicament (77), et cette propriété est liée à son pouvoir leucopédétique. La même remarque s'applique au vin (78).

Presque au même titre l'atropine et la belladone (38-39) sont aussi efficaces ; elles agissent à la fois sur le pneumogastrique, dont elles diminuent l'irritabilité, diminuant donc l'état d'hypervagotonie, cause favorisante du choc, et sur la leucopédèse qu'elles accroissent notablement.

Ce que nous venons de dire s'applique à un estomac sain, mais souvent il s'agit de sujets présentant des accidents depuis un certain temps, et il y a tout lieu de croire à une plus ou moins grande atteinte de la muqueuse. Les pansements gastriques trouveront donc leur indication (talc, kaolin, bismuth).

On pourra en même temps prescrire certaines solutions dialytiques, type solution de BOURGET ou d'HAYEM, qui accélèrent l'évacuation de l'estomac, et peuvent ainsi empêcher certaines résorptions.

En contre-partie d'ailleurs, une incontinence du sphincter pylorique peut provoquer des troubles d'un autre ordre comme des vertiges ; d'où la nécessité de prescrire des solutions chlorhydropeptiques.

Le fonctionnement des glandes annexes doit être spécialement surveillé.

La déficience pancréatique peut être une cause de sensibilisation de l'organisme.

L'extrait pancréatique sera donc utilement prescrit en vue de parfaire la digestion et d'assurer la transformation des protéines, en acides aminés. Lœper et Perrault conseillent de donner ces extraits liquides, sauf en périodes de chaleur.

Les cholagogues pourront être utiles, mais il faut les manier avec prudence ; on connaît en effet les propriétés antiseptiques de la bile, outre ses différents pouvoirs digestifs.

Nous ne ferons que citer les différents vaccins buvables, et les différents bactériophages, dont l'action est très discutée.

Une réserve doit être faite également pour les ferments lactiques ; les phénomènes peuvent en effet être aggravés par augmentation de l'acidité du milieu intestinal et par apport de substances mères de produits toxiques.

On pourra tenter d'agir directement sur les éléments microbiens, par certains antiseptiques, comme la chloramine, le collargol, le stovarsol, l'iodol, les dérivés de l'oxyquinoléine, mais ils sont parfois très mal supportés par les malades ; certains en effet coagulent le mucus et tuent la cellule intestinale.

Les deux médicaments antiseptiques les moins nocifs sont le carbonate de bismuth et le charbon.

Le carbonate de bismuth est un neutralisant chimique et agit comme topique de la muqueuse.

Les propriétés adsorbantes du charbon en font un médicament excellent de l'infection intestinale ; il fixe les toxines et les produits toxiques, mais n'est qu'un antiseptique léger, aussi l'associe-t-on toujours avec le carbonate de bismuth ou avec le sous-nitrate de bismuth qui possède un pouvoir bactéricide puissant.

Le meilleur moyen d'entraver la pullulation des microbes intestinaux c'est d'alcaliniser le milieu intestinal.

L'administration de poudres alcalines sera donc nécessaire et se fera le plus souvent sous formes de sels ou d'oxydes calcaires ou magnésiens.

Ces poudres ont d'ailleurs une autre propriété, celles de ralentir l'absorption intestinale ; c'est en effet un des moyens thérapeutiques employés pour empêcher l'apparition des accidents.

Pour diminuer l'absorption des bases aminées toxiques, deux moyens peuvent être employés :

Neutraliser, détruire, adsorber (donc retenir dans le milieu intestinal).

Empêcher ou ralentir l'absorption par la muqueuse intestinale.

Le meilleur adsorbant, nous venons de le voir c'est le charbon, spécialement d'origine végétale.

Le kaolin, associé, peut aussi rendre service.

Le second but est plus difficile à réaliser ; on pourra essayer l'action des mucines artificielles et des vagolyti-

ques (belladone ou sulfate d'atropine à faible dose) pour remédier à l'amyxie, parfois en cause.

Le poudrage sera là aussi un adjuvant : poudres alcalines, craie officinale, carbonate de magnésie, magnésie hydratée, carbonate de bismuth, sous-nitrate de bismuth. LÉPER et PERRAULT préconisent la formule suivante :

Carbonate de chaux... }
Carbonate de bismuth. } Q. E.

Carbonate de magnésie : suivant état des voies digestives.

Essence d'anis : Q. S. P. aromatiser.

(A donner par cuiller à dessert avant chaque repas).

CHARLES RICHET fils et COUDERT (69) ont préconisé l'administration d'huile de paraffine, chimiquement pure ; elle s'appliquerait en couche mince à la surface de la muqueuse intestinale et réaliserait ainsi une sorte de vernis protecteur, qui ralentirait l'absorption.

Là, comme pour la mise en défense de l'estomac, il faut s'assurer qu'il n'existe aucune lésion anatomo-pathologique, ni aucune parasitose.

Quand le sujet le pourra, il sera d'un grand intérêt de conseiller une cure hydrominérale.

Deux stations thermales occupent ici une place de premier plan : Châtel-Guyon et Plombières.

Nous avons déjà considéré comme nécessaire la stimulation prudente du foie comme glande digestive, il faut maintenant s'assurer de son bon fonctionnement en tant que glande d'absorption et de régulation.

Là encore l'administration du sucre rend service comme celle d'un peu de vin légèrement sucré.

Les alcalins, peuvent aussi être rangés parmi les excitants cellulaires, mais il faut se rappeler que l'action hépatique de ces médicaments varie selon les doses.

Aux alcalins classiques LÆPER et PERRAULT, ajoutent le Combretum, en l'ordonnant sous forme d'extrait fluide, à la dose de 15 à 20 gouttes le matin à jeun, pendant 10 à 20 jours, soit pure, soit plutôt en l'associant à la cure alcaline, et ils proposent la formule suivante :

Teinture de Boldo.....	{	ââ 5 grammes
Extrait fluide de Combretum.		
Citrate de magnésie.....	{	ââ 2 grammes
Phosphate de soude.....		
Sulfate de soude.....		
Bicarbonate de soude.....		4 grammes
Eau (Q. S. P.).....		1 litre.

Le Boldo est en effet un bon excitant hépatique, mais doit être manié avec prudence et il est préférable de le donner après les repas.

C'est avec certaines réserves que nous parlerons de l'opothérapie hépatique ; nous savons en effet que le professeur LÆPER et ses élèves (43-75) ont signalé après injection d'extraits de foie des accidents de nature histaminique. Desséché l'extrait de foie peut se donner en cachets de 0 gr. 50, en injection sous-cutanée, en ampoules de 5 centimètres cubes, contenant 0,10 par centimètre cube.

Les cures thermales proposées pour la régénération du fonctionnement hépatique sont nombreuses.

Les eaux alcalines comme Vals, Vichy, Pougues, auront l'avantage de lutter contre l'acidose des tissus qui peut déclencher *in situ* comme nous l'avons vu, la transformation de corps non toxiques, en corps toxiques. (Expériences du professeur Lœper et de ses élèves sur l'importance de la réserve alcaline).

Mais à défaut de ces cures hydrominérales, on pourra plus simplement prescrire quotidiennement 5, 10, 15 et même jusqu'à 20 grammes de bicarbonate de soude.

Nous pouvons remarquer d'ailleurs à ce propos, que certaines méthodes de désensibilisation, à point de départ alcalin, ne font peut-être que bénéficier de ce pouvoir.

Si les accidents sont déclenchés, le médicament majeur est alors l'adrénaline ; substance antagoniste sinon antidote de l'histamine ; elle contracte les vaisseaux au lieu de les dilater, augmente la tension au lieu de l'abaisser, dilate la pupille au lieu de la rétrécir, diminue les sécrétions au lieu de les accroître.

L'adrénaline agit donc comme médication symptomatique et comme médication pathogénique.

On l'administrera *per os* : 20 à 30 gouttes sur un morceau de sucre à laisser fondre lentement sur la langue.

Parfois, en cas de médication d'urgence, on aura intérêt à l'injecter par voie intramusculaire. La voie endoveineuse ne sera employée qu'exceptionnellement, mais on ne perdra pas de vue toute sa valeur.

Outre cette médication symptomatique antidote, les auteurs ont de tout temps proposé des méthodes dites de

désensibilisation, en se basant sur les hypothèses : « d'allergie », « d'intolérance », « d'anaphylaxie ».

Ces thérapeutiques sont fondées sur la sollicitation de l'organisme par des doses minimales, voire infinitésimales de l'agent déclenchant probable des accidents ; tout se passerait comme si à la suite de ces incitations discrètes et répétées survenait une sorte d'accoutumance, d'indifférence pourrait-on dire, vis-à-vis d'une sollicitation plus brutale.

Parmi ces désensibilisations, certaines sont spécifiques.

C'est ainsi que certains auteurs ont conseillé la prise avant le repas présumé déclenchant, d'un minime repas identique.

Mais on emploie surtout la voie intradermique et la cutiréaction ; ce sera surtout à cette dernière qu'il faudra avoir recours ; elle est en effet exempte de tout choc.

L'antigène qu'on emploiera, pourra être soit spécifique, vis-à-vis de la substance déchainante, soit spécifique vis-à-vis du sujet lui-même.

Dans le premier cas un procédé très simple, consiste à préparer un extrait du produit incriminé et à l'employer aux dilutions adéquates.

Récemment MM. HENRI THIERS et RENÉ CHEVALLIER de Lyon (68), ont proposé d'employer l'ultra-filtrat du repas déchainant, qui constitue pour eux « un antigène partiel à pouvoir déchainant sans pouvoir sensibilisant ». Ils aboutissent ainsi à une simple thérapeutique amino-peptique, dont le procédé est malgré tout complexe.

La désensibilisation non spécifique est possible et possède à son actif de très beaux résultats.

Ainsi PAGNIEZ et ses collaborateurs ont eu recours à la « peptonisation » préprandiale. L'administration, avant les deux principaux repas, d'un mélange de peptones diverses, en cachets, ou en pilules kératinisées, donne souvent de bons résultats.

Dans le même ordre d'idées, LÆPER, BAUMANN et DEBRAY, prescrivent la pepsine à la dose de 10 centigrammes une heure avant les repas, soit seule, soit associée à la peptone suivant la formule :

Peptone	0,40
Pepsine	0,10

pour un cachet ; un cachet 1 heure avant les repas.

De même que PASTEUR VALLERY-RADOT, emploie la peptone en injections sous-cutanées à la dose de 10 à 15 centigrammes, ou mieux en injections intradermiques de 1 à 3 dixièmes de centimètres cubes, d'une solution stérilisée à 50 0/0 et fait renouveler cette injection tous les 3 jours, jusqu'à concurrence de douze piqûres, de même LÆPER (33), emploie la pepsine soit par voie sous-cutanée, à la dose de 10 à 20 centigrammes par injection soit par voie intradermique à la dose de quelques gouttes d'une solution à 4 0/0.

On a donné également *per os* un certain nombre de cristalloïdes, comme l'hyposulfite de soude, préconisé par RAVAUT et LUMIÈRE, le carbonate de soude préconisé par SICARD, d'autres encore, comme le chlorure ou le gluconate de calcium.

Dans certains cas on a même associé peptone et hyposulfite de magnésie.

Tout un autre groupe de médications « désensibilisatrices » est constitué : par les produits tirés des humeurs du sujet ; sang total, sérum sanguin, liquide de phlyctènes, urines, par des humeurs hétérogènes : sérums, venins.

De leurs côtés les extraits glandulaires connaissent une vogue marquée : extrait splénique, extrait hépatique, mais nous avons vu au cours de cette étude les incidents sinon les accidents que pouvaient provoquer ces médications.

LCEPER (37), BENSAUDE, ont employé avec succès des injections intradermiques de lait à doses infimes. Le lait est préparé sur prescription magistrale de la façon suivante :

Lait écrémé..... 1 cm³
pour 1 ampoule n°
à tyndalliser à 60°.

On injecte 1 à 3 dixièmes de centimètre cube dans le derme tous les 2 jours. Huit à dix injections suffisent pour juger du résultat.

Enfin on a proposé de multiples traitements faisant appel aux pathogénies les plus diverses : vaccins, acides aminés (histidine), chlorhydrate d'histamine, substances pyrétogènes.

Certaines de ces thérapeutiques pourtant si disparates à première vue peuvent désormais s'expliquer parce qu'elles entravent à quelque degré que ce soit la formation ou l'absorption des corps toxiques que nous pensons

être à l'origine des accidents d'intolérance alimentaire.

Il en est ainsi de la peptone, du sucre, dont l'efficacité vient de leurs pouvoirs leucopédétiques ; de l'hyposulfite de soude ou de magnésie, du chlorure de calcium modificateurs de l'équilibre acido-basique, de certaines albumines alimentaires qui prises en petite quantité et avant l'aliment sensibilisant déclanchent dans l'organisme, la sécrétion des différentes glandes digestives et une modification de l'état neurotonique.

Nous avons vu plus haut que l'hypervagotonie était un facteur favorisant le « choc ». Nous devons donc modifier cet état neurotonique, dans le sens de la sympathicotonie.

Pour cela on peut, soit⁸ donner des extraits surrenaux, et surtout leur produit actif l'adrénaline, déjà vu comme médicament curateur.

Outre les médicaments sympathicomimétiques, les vagolytiques pourront être prescrits, ce sont avant tout la belladone et son alcaloïde l'atropine ; c'est surtout lui qu'on emploiera.

MAY et GALLOT (57) ont observé que son action était renforcée par l'éphédrine.

On pourra renforcer aussi l'action de la belladone par des calmants généraux dont le type est le gardénal (LCEPER et PERRAULT).

En outre, les médications sthéniques classiques prudemment utilisés pourront fournir parfois un appoint utile à la thérapeutique.

Certaines opothérapies seront de même parfois indiquées (thyroïde, surrénale, hypophyso-ovarienne).

Enfin certaines thérapeutiques d'ordre général ont pu réussir dans des cas où tout avait échoué, et on a cité : l'anesthésie générale, l'abcès de fixation, l'insuline ; il est possible que dans ces cas l'amélioration ou la guérison soient dues à un changement des conditions générales de l'organisme, selon la doctrine proposée par SÉZARY sous le nom d'*allassothérapie*.

SCHÉMA DU TRAITEMENT

Nous croyons nécessaires de résumer ici les grandes lignes qui doivent guider notre thérapeutique.

Ce sont d'abord des principes diététiques, qui ont pour but de *supprimer toute substance toxiphore*, de *restreindre les substances toxigènes*, d'éviter toutes préparations culinaires propres à la formation de corps toxiques.

Veiller au *bon état de la dentition* et à une *bonne mastication*.

Eviter la décarboxylation des acides aminés. Nous avons plusieurs façons de nous y opposer. C'est d'abord *d'entraver la pullulation microbienne* par :

a) des *ferments digestifs* (elixir chlorhydropeptique, sécrétine, extrait pancréatique, certains cholagogues) ;

b) les différents vaccins et bactériophages, mais ceux-ci paraissent de peu d'efficacité ;

c) par les *antiseptiques* (en particulier le carbonate de bismuth, le sous-nitrate de bismuth et le charbon).

Modifier l'acidité du milieu intestinal en restreignant les glucides, en prescrivant les alcalins (craie, carbonate de magnésie, carbonate de bismuth).

Empêcher l'absorption des bases toxiques, soit en ordonnant des corps fixateurs, dont le type est le charbon végétal, soit en renforçant la barrière intestinale par un véritable tapissage de la muqueuse, obtenue par des poudres alcalines ou de l'huile de paraffine.

Un dernier point de la thérapeutique intestinale sera de *rechercher toutes lésions anatomo-pathologiques et toutes parasitoses.*

Les cures de Plombières, de Châtel-Guyon, de Vichy, renforceront les divers points du traitement.

Nous devons ensuite *assurer le bon fonctionnement hépatique*, dans son rôle de régulation de l'assimilation des produits alimentaires ; les principaux médicaments sont les alcalins, à doses relativement faibles, le sucre, l'extrait de combretum.

L'opothérapie ne devra être tentée qu'avec prudence.

Là aussi les cures de Vals, Vichy, Pougues, ont une action très marquée, suivant le tempérament de chaque sujet.

Nous ne devons pas perdre de vue d'ajouter à cette thérapeutique essentiellement digestive, une thérapeutique d'ordre général, dont la plus importante est de *maintenir* à son taux normal la *réserve alcaline*, et de mettre le tonus neuro-végétatif en *état de sympathicotonie*.

Nous devons retenir aussi l'efficacité de certaines *méthodes* dites de *désensibilisation* dont la meilleure nous paraît être l'*intradermo-réaction au lait*.

Enfin en cas d'accidents déclarés, le médicament majeur c'est l'*adrénaline*.

CONCLUSIONS

I. — Les intoxications alimentaires par aliments réputés sains sont fréquentes. Elles n'apparaissent pas chez des sujets quelconques. Elles revêtent huit fois sur dix l'allure d'un syndrome vagomimétique total ou fractionné.

II. — La ressemblance de ce syndrome vagomimétique des intoxications alimentaires au tableau classique de la vagotonie est dû au fait que huit fois sur dix le toxique responsable est de nature histaminique (substances H — like, imidazols dont la β imidazol éthylamine elle-même).

III. — C'est l'action directe des substances histaminiques qui provoque les réactions observées.

Aussi bien en clinique qu'en expérimentation le *choc* histaminique se superpose entièrement au *choc* anaphylactique.

L'anaphylaxie existe certes en tant qu'état clairement défini dans les limites précises qu'a fixées CHARLES RICHET. Elle n'est pas un mécanisme précis ni une explication claire des faits d'intoxications alimentaires. Elle échappe à l'analyse de même que l'*allergie*, l'*hypersensibilité*, l'*intolérance*.

Au contraire l'intoxication histaminique correspond à quelque chose de tangible et de mesurable.

IV. — L'intoxication histaminique, dans le cadre habituel de la clinique ne survient pas chez n'importe quel sujet.

Le rôle du terrain est important.

Le syndrome vagomimétique est plus facilement réalisé chez des sujets à tendance vagotonique.

V. — Cette conception que nous venons de développer du syndrome vagomimétique des intoxications alimentaires par action de substances histaminiques permet d'instituer une thérapeutique efficace et fait comprendre l'action heureuse des médications anciennes et nées de l'empirisme.

Vu, le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu, le Président de la Thèse,
LÆPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Se reporter d'abord aux ouvrages et aux bibliographies très complètes de :

- (A) GUGGENHEIM. — *Les amines biologiques*. Traduction de A. BERTHELOT, A. R. PRÉVOST et G. KARL. Paris, 1934, Baillière.
- (B) A. C. GUILLAUME. — *Vagotonies, sympathicotones, neurotonies. Les états de déséquilibre du système neuro-végétatif*. Paris, 1925, Masson.
- (C) LAIGNEL-LAVASTINE. — *Pathologie du sympathique*. Paris, 1924, Alcan.
- (D) ZUNZ. — *Éléments de pharmacodynamie générale*. Paris, Masson, 1 volume. *Éléments de pharmacodynamie spéciale*. Paris, Masson, 1932, 2 volumes.

En outre, on pourra consulter :

- (1) ADELSBERG et FORSCHNER. — Coryza spasmodique et troubles digestifs. *Wien. Klin. Woch.*, 5 juillet 1928.
- (2) L. BOUCHUT, M^{lle} ROUGIER et H. JARRICOL. — Vomissements spasmodiques d'origine allergique pendant 13 ans. *Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 27 juin 1933.
- (3) CAROLI et FERROIR. — Urticaire et ictère catarrhal. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 29 mars 1935.
- (4) CASTAIGNE et GOURAUD. — Anaphylaxie et intoxications alimentaires. *Journal Médical Français*, n° 9, 15 septembre 1910.
- (5) FERRABOUC et JUDE. — Troubles vaso-moteurs des extrémités au cours des maladies digestives. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 26 janvier 1934.

- (6) C. FIESSINGER. — Les vagotonies et les sympathicotonies. *Journal des Praticiens*, 13 septembre 1924.
- (7) N. FIESSINGER. — *Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme*. Paris, 1934, Masson.
- (8) N. FIESSINGER. — Le comportement de la fonction d'arrêt du foie. *Presse Médicale*, 9 novembre 1932.
- (9) N. FIESSINGER et Roger CATTAN. — Les Hépatites d'élimination. *Presse Médicale*, 24 juin 1933.
- (10) N. FIESSINGER et GAJDOS. — La réactogénothérapie de l'urticaire récidivante par l'ionisation à l'histamine. *Presse Médicale*, 27 novembre 1935.
- (11) N. FIESSINGER, H. GAJDOS et E. PANAYOTOPOULOS. — L'équilibre périodique au cours du choc histaminique. *Soc. Biologie*, 5 décembre 1936.
- (12) GARRELON, SANTENOISE et TINEL. — Vagosympathique, anaphylaxie et intoxication. *Presse Médicale*, 7 avril 1923, n° 28.
- (13) A. C. GUILLAUME. — Les parentés de la migraine. *Gazette des Hôpitaux*, 2 mai 1936.
- (14) GUGGENHEIM et LÖEFLER. — Renseignements biologiques sur les amines protéinogènes dans les extraits d'organes et les humeurs. *Biochemische Zeitschrift*, **72**, 1915, p. 303.
- (15) R. A. GUTMANN. — Les intolérances digestives ; les troubles digestifs à type d'anaphylaxie. *Presse Médicale*, 5 novembre 1932.
- (16) GUY-HENRI. — Les conditions étiologiques de l'intolérance digestive. *Monde Médical*, 1^{er}-15 août 1935.
- (17) HARITANTIS. — Anaphylaxie digestive à manifestations cliniques rares. *Presse Médicale*, 21 janvier 1933.
- (18) JOLTRAIN. — *Les urticaires*. Paris, 1930.
- (19) JOLTRAIN. — Histamine et urticaire. *Progrès Médical*, n° 5, 30 janvier 1937.
- (20) W. KELLER. — Résorption entérale. *Klinische Wochenschrift*, 14 mai 1932.
K. KÆSSLER et M. HANKE. — Université de Chicago. *Journal of Biol. Chem.*
- (21) La production d'histamine à partir de l'histidine par le bacillus coli ocommunis. **39**, 1919, p. 539.

- (22) *Étude des amines protéinogènes : une méthode colorimétrique pour l'estimation des dérivés de l'imidazol*, **39**, 1919, pp. 497-508.
- (23) *L'excrétion des imidazols par l'urine dans les cas normaux et pathologiques, avec examen spécial des néphrites*, **59**, 1924, pp. 803-834.
- (24) *Sur la faculté que possèdent les bactéries intestinales normales de former des amines toxiques*, **59**, 1924, pp. 835-853.
- (25) *Sur la production d'histamine, de tyramine et de phénols dans les milieux communs de laboratoire par certains micro-organismes intestinaux*, **59**, 1924, pp. 855-866.
- (26) *Sur la présence de l'histamine dans l'organisme des mammifères*, **59**, 1924, pp. 879-888.
- (27) *Absorption et désintoxication intestinales de l'histamine dans l'organisme des mammifères*, **59**, 1924, pp. 889-903.
- (28) GUY LAROCHE, Ch. RICHEL fils et Fr. SAINT-GIRONS. — L'anaphylaxie alimentaire. *Gazette des Hôpitaux*, 7 décembre 1912 ; L'anaphylaxie alimentaire. *Paris Médical*, 18 avril 1914 ; *Alimentary Anaphylaxis*. University of California Press, Berkeley, California, 1930.
- (29) LAUNOY. — *Notions de pharmacodynamie. Leçons sur la toxicité*. Paris, 1935.
- (30) R. LEVENT. — L'histamine. *Gazette des Hôpitaux*, 29 décembre 1934.
- (31) LIAN et JOANNON. — Les symptômes cardinaux de l'hypervagotonie. *Journal Médical Français*, n° 6, juin 1921.
- (32) LÉPER. — *Leçons de pathologie digestive*. 3^e série, 1914 ; 4^e série, 1920 ; 5^e série, 1922. Paris, Masson.
- (33) LÉPER et ESMONET. — Action des ferments peptiques et pancréatiques sur la circulation générale. *C. R. de la Soc. de Biologie*, avril 1908.
- (34) LÉPER et MOUGROT. — Le réflexe oculo-cardiaque dans les gastro-névroses. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, mai 1910.
- (35) LÉPER et MARCHAL. — L'épreuve de la leucopédèse gastrique dans les intoxications alimentaires d'origine protéique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 27 juillet 1923.
- (36) LÉPER et MARCHAL. — Leucopédèse gastrique et intoxications alimentaires. *Bull. Soc. Biologie*, juin 1924.

- (37) LÉPER. — Les injections intradermiques de lait dans le traitement de quelques dyspepsies alimentaires. *Presse Médicale*, 12 octobre 1932.
- (38) LÉPER, OLLIVIER et FAU. — L'action de vague sur la production du mucus gastrique. *Soc. Biologie*, 1^{er} juillet 1933.
- (39) LÉPER, OLLIVIER et FAU. — Médicaments du vague et production du mucus gastrique. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 17 juillet 1933.
- (40) LÉPER, MAHOUEAU et LESURE. — Crises vasculaires et fièvre typhoïde. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 26 janvier 1934.
- (41) LÉPER, LEMAIRE, MAHOUEAU et LESURE. — Hypotension des typhiques et imidazols. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 2 février 1934.
- (42) LÉPER, MOUGEOT et AUBERTOT. — Action vasculaire de quelques imidazols. *Soc. Biologie*, 5 mai 1934.
- (43) LÉPER, MAHOUEAU et GIRAUX. — Imidazolurie et administration d'extraits organiques. *Soc. Méd. des Hôp.*, 11 mai 1934.
- (44) LÉPER, PERRAULT et LESURE. — Syndromes histaminiques d'origine intestinale. *Bull. Académie de Médecine*, 27 novembre 1934 ; *Progrès Médical*, 28 novembre 1934.
- (45) LÉPER, LESURE et THOMAS. — Contribution à l'étude du dosage des imidazols dans les urines, les selles et les sérums. *Bull. Soc. Chimie Biologique*, t. 16, novembre 1934, n° 9.
- (46) LÉPER, LESURE, MOUGEOT et PARROD. — L'action toxique de quelques imidazols. *C. R. Soc. Biologie*, t. 118, 2 février 1935, n° 9, p. 409 ; Action hydropigène, action sur la musculature gastrique. *C. R. Soc. Biologie*, février 1935, p. 619.
- (47) LÉPER, LESURE, MOUGEOT et PARROD. — Recherches sur les imidazols. *Progrès Médical*, 23 mars 1935.
- (48) LÉPER, BIOY, PERRAULT et VARAY. — Œdèmes et imidazols. *Presse Médicale*, 1^{er} mai 1935.
- (49) LÉPER, LESURE et MOUGEOT. — Les imidazols de quelques aliments. *Soc. Biologie*, 11 mai 1935.
- (50) LÉPER. — De l'observation minutieuse à la spécificité chimique en séméiologie. Leçon inaugurale du cours de Clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine, 14 novembre 1935. *In Progrès Médical*, 11 décembre 1935.

- (51) LÉPER. — La spécificité chimique en séméiologie. *Presse Médicale*, 4 janvier 1936.
- (52) LÉPER. — Sur l'ictère catarrhal. Leçon de clinique de l'Hôpital Saint-Antoine recueillie par J. COTTET et LOISEL. *Progrès Médical*, 13 juin 1936.
- (53) LÉPER. — Thérapeutique des intoxications alimentaires. *Presse Médicale*, 31 octobre 1936.
- (54) LÉPER et PERRAULT. — *Traitement des intoxications alimentaires*. Paris, Baillière, 1937.
- (55) LUMIÈRE et MALESPINE. — Choc histaminique et choc anaphylactoïde. *Avenir Médical*, septembre-octobre 1930.
- (56) LUMIÈRE. — Le choc anaphylactique. *Soc. Biologie*, 3 décembre 1936.
- (57) MAY et GALLOT. — Le traitement des endosymphathoses d'origine non endocrinienne. Rapport présenté au XXIV^e Congrès Français de Médecine, Paris, 1936. Masson, t. 3.
- (58) MEAKINGS et HARINGTON. — Université d'Édimbourg. *Journ. of Pharmacology and experim. Therap.* ; Relation de l'histamine avec l'intoxication intestinale. Présence de l'histamine dans l'intestin humain, t. 18, 1921, pp. 454-466.
- (59) *Absorption de l'histamine au niveau de l'intestin*, t. 20, 1922, p. 45.
- (60) MOUTIER. — Essai de classification des gastrites d'après leur étude gastrosopique. *Archives des Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, mai 1933.
- (61) PASETTKIS. — La position du foie dans le métabolisme intermédiaire des allumines. *Zeitschr. f. Klin. Méd.*, 24 février 1932.
- (62) PERRAULT. — L'histamine. Sa constitution. Ses origines. Son action. *Progrès Médical*, 30 janvier 1937.
- (63) RAHIER. — La sécrétion gastrique dans l'urticaire. *Presse Médicale*, 23 avril 1932.
- (64) RICHET. — *L'anaphylaxie*. 1911, Paris, Alcan.
- (65) RICHET fils et COUDER. — Le traitement de l'anaphylaxie alimentaire par l'huile de paraffine. *Presse Médicale*, 11 juin 1932.
- (66) ROGER. — *Alimentation et digestion*. 1907, Paris, Masson ; *Digestion et nutrition*. 1910, Paris, Masson.

- (67) ROUSSY et MOSINGER. — La réaction cutanée locale à l'histamine. *Presse Médicale*, 26 avril 1933.
- (68) THIERS et CHEVALLIER. — Le traitement des gastrites et de la gastrite érosive par le produit d'ultra-filtration du repas déchaînant. *Presse Médicale*, 2 mai 1936.
- (69) TILTON. — Vagotonia and its relation to gastro-intestinal disturbances with report of cases. *U. S. V. and Bur. M. Bull.* 5, mars 1929, pp. 217-219.
- (70) TINEL et UNGAR. — Vaso-dilatation et libération locale de substances histaminiques. *C. R. Soc. Biologie*, t. 118, 1935, p. 1148.
- (71) TOURNADE et HERMANN. — Adréralino-sécrétion au cours du choc anaphylactique. *Bull. Soc. Biologie*, t. 96, 1927, p. 931.
- (72) LÉPER et FAU. — Le substratum des brûlures d'estomac. *Gazette des Hôpitaux*, 24 mars 1936.
- (73) LÉPER. — La diarrhée prandiale. Leçon recueillie par MAHOUEAU. *Clinique et Laboratoire*, 20 juin 1934.
- (74) P. CHEVALLIER. — Les gastropathies muettes ou presque muettes et leur importance en pathologie générale. *Paris Médical*, 6 avril 1935.
- (75) LÉPER, M^{lle} RIOM, MM. ROY et PENAULT. — Le déclenchement de certaines intoxications alimentaires. *Académie de Médecine*, 31 mars 1936.
- (76) LÉPER, PERRAULT et BIOY. — La crise d'imidazols à la période critique de certaines maladies. *Presse Médicale*, 8 décembre 1934.
- (77) N. FIESSINGER. — Le sucre médicament in *Thérapeutique Læper*, t. 2, ch. XI.
- (78) LÉPER et ALQUIER. — La valeur alimentaire et thérapeutique du vin. *Thérapeutique Médicale*, t. 2, p. 7.
- (79) R. CHEVALLIER. — *Journal de Médecine de Lyon*, 25 janvier 1936.
- (80) PIÉRI. — *Questions médicales d'actualité*, juillet-août 1935.



